

INTERAZIONI FARMACI - NUTRIENTI

Interazioni farmaci – nutrienti
nei pazienti
in terapia anticoagulante orale

Antonella Galli



Frascati 5-6 aprile 2014

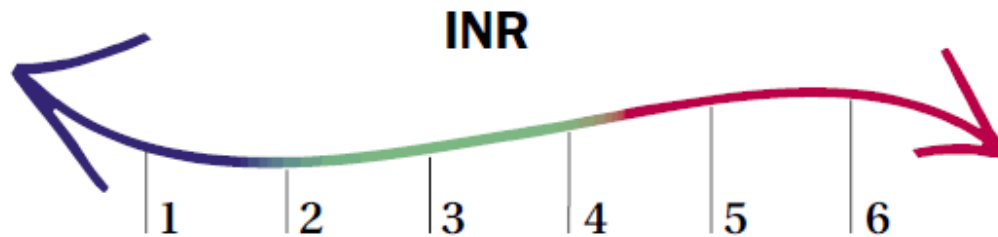
Common Rat Poison



**Com'è possibile che un veleno per topi
sia diventato uno dei farmaci più prescritti?**

Bassa anticoagulazione
Rischio
Trombotico

Eccessiva anticoagulazione
Rischio
Emorragico



$$\text{INR} = (\text{PT pz} / \text{PT ctrl})^{\text{ISI}}$$

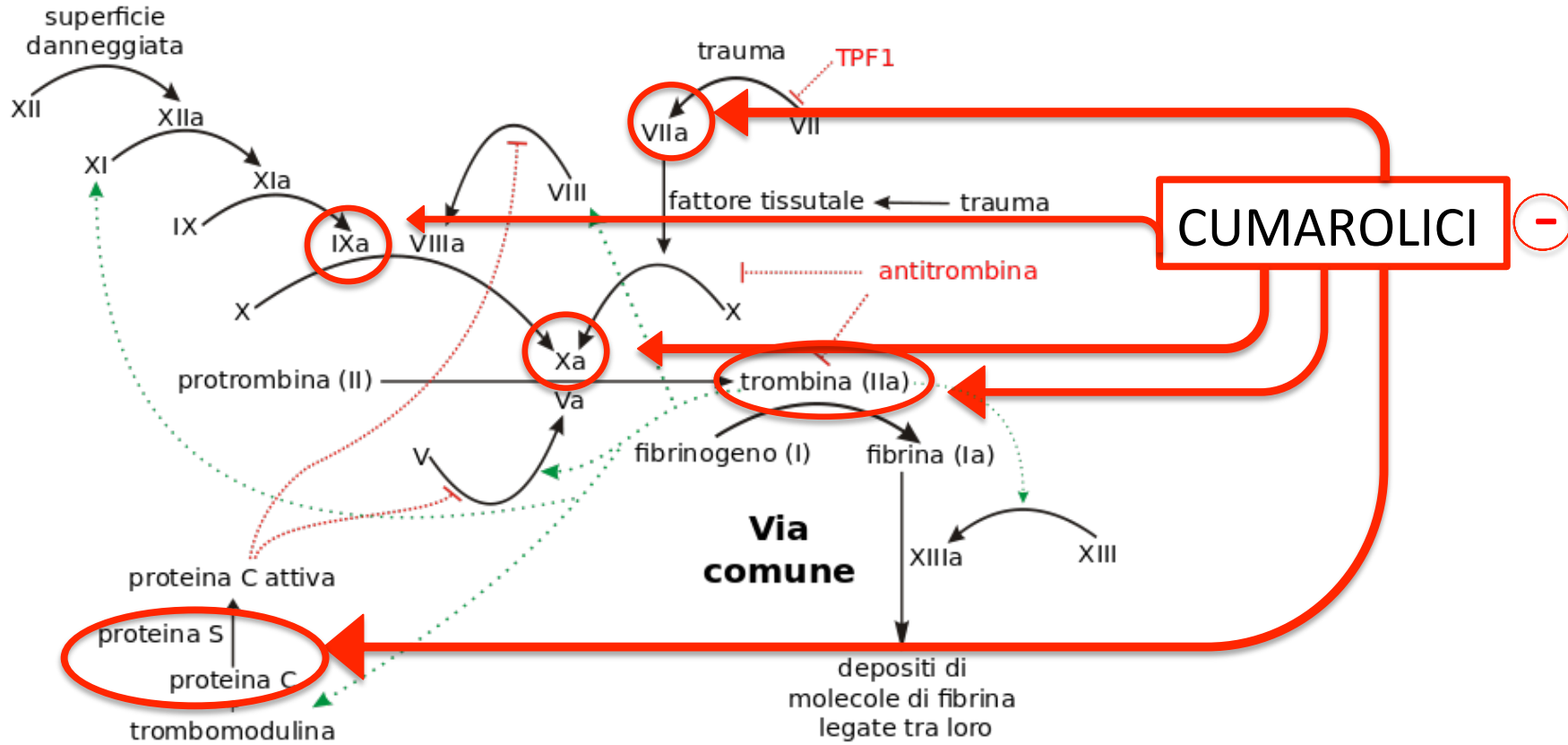
Indice Internazionale di sensitività

Via intrinseca

(contatto con superficie non endoteliale)

Via estrinseca

(trauma a livello tissutale)



II, VII, IX, X $\xrightarrow{\gamma\text{-Glutammil Carbossilasi}}$ IIa, VIIa, IXa, Xa

Vit. K
(idrochinone)

Vit. K₀
(eossido)

Vit K riduttasi

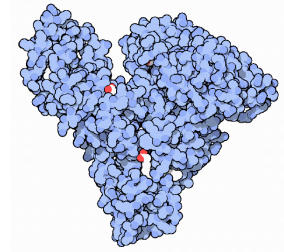
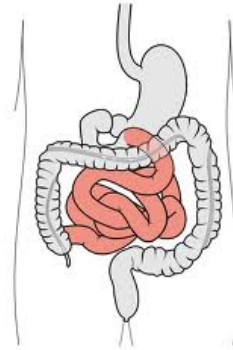
Eossido riduttasi

Vit. K

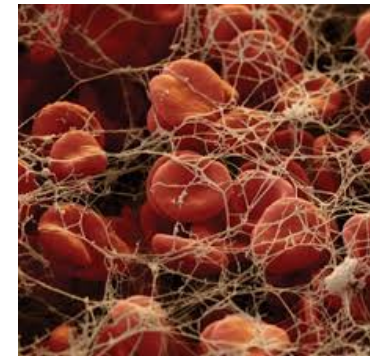
- K1: di origine vegetale
- K2: di origine batterica
- K3: di origine sintetica

FARMACI CUMAROLICI

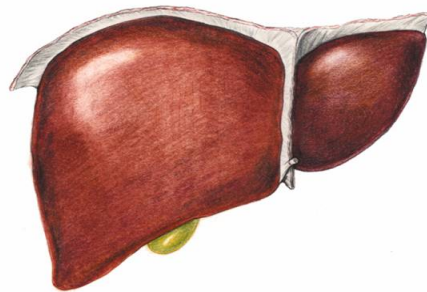
Cumarolici



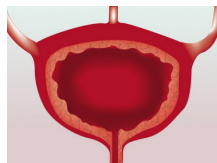
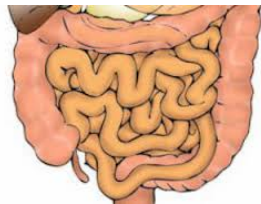
Legame proteine



Coagulazione



Metabolismo Epatico

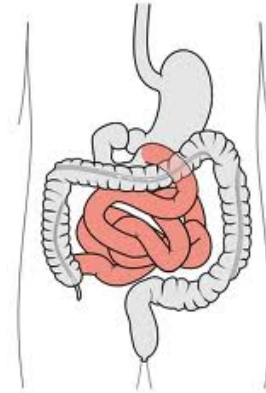


Eliminazione



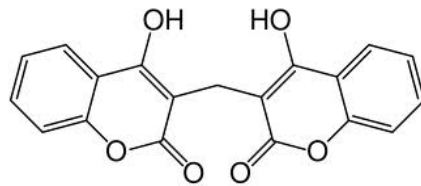
INTERAZIONI

Assorbimento

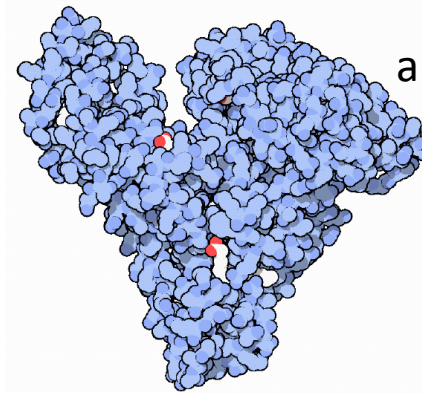


INTERAZIONI

Legame proteine



+



albumina



Alcolici

INTERAZIONI

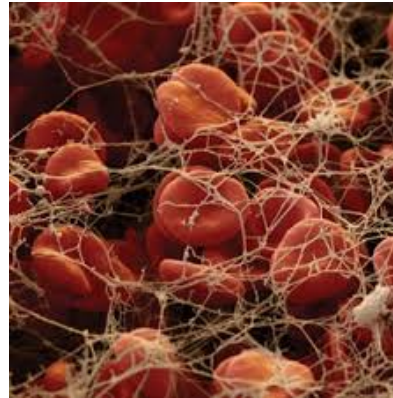
Coagulazione



VITAMINA E

(se >400 UI/die)

Inibisce la produzione di perossido di idrogeno nelle piastrine, interferendo così con l'aggregazione piastrinica¹.



AGLIO

Antagonizza il fattore attivante le piastrine (PAF), aumentando così il tempo di coagulazione e quindi l'INR². Aumenta l'attività del Warfarin.



ALCOLICI

Ipotrombinemia da epatopatia

VITAMINA K



¹ Pignatelli et al 1999; Corrigan e Ulfers 1981

² Hu et al 2005

Range: 200-300 microgrammi/die.

ALIMENTI AD ALTO CONTENUTO DI VITAMINA K

Microgrammi/100 gr

Basilico s/Salvia/Timo s	1714
Spinaci	482
Bieta/Cicoria	300
Lattuga	100-140
Olio/Burro	50
Uovo	25
Carote,fagiolini,pomodori	13,14,12

ALIMENTI A BASSO CONTENUTO DI VITAMINA K

Microgrammi/100 gr

Latte	1
Pane	3
Pasta,riso,polenta	3,8
Amarene/Ciliegie	2
Triglia,sogliola,patate	<4
Pollo,coniglio,mele	<4
Formaggi	5

Il paziente non dovrà fare una dieta estremamente povera di Vit K ma dovrà evitarne variazioni significative per evitare le fluttuazioni dell'INR.

DIETA ONLINE

www.fimmg.org/alimentazione

Età:	65 anni
Sesso:	F
Peso:	65 Kg
Altezza:	1,59 cm
Livello di attività:	leggero
Circonferenza Addominale:	88 cm
Indice di Massa Corporea (BMI):	26
Fabbisogno Energetico:	2006 Kcal
Kcal da eliminare con la dieta:	500 Kcal/die
Bilancio energetico giornaliero:	1506 Kcal
Durata dieta:	19 settimane
PESO TEORICO DESIDERABILE	56,5 kg \pm 3

Colazione:	301 Kcal
Spuntino:	75 Kcal
Pranzo:	602 Kcal
Merenda:	75 Kcal
Cena:	452 Kcal

VITAMINA K

200-300 microgrammi/die

Vit K mcg

Colazione:	40 gr Cornflakes	0,15
	200 gr fragole	4,4
	130 gr latte intero	1,3
Spuntino:	210 gr Yogurt	<0,1
Pranzo:	70 gr pasta di semola cruda	2,7
	60 gr pane	2
	100 gr insalata lattuga	160
	10 gr olio extravergine d'oliva	5
	140 gr mela	6,44
Merenda:	100 gr. Mandarini	0
Cena:	200 gr. Pollo senza pelle	9
	50 gr. Pane	2
	200 gr. Zucchine	8,4
	140 gr. pera	6,3

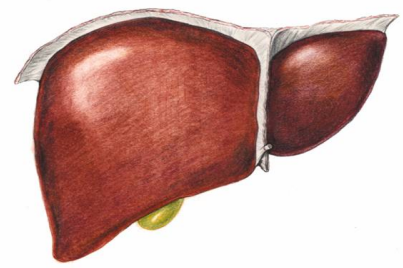
TOT VIT. K
208 mcg/die

INTERAZIONI

Metabolismo Epatico



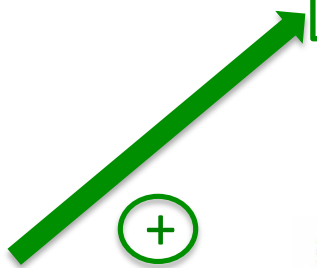
CYP_{2C9}



Mirtillo nero⁵

CYP₄₅₀
(2E1)

CYP_{1A2}



Alcolici



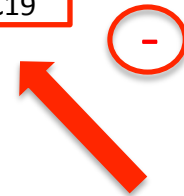
*Hypericum perforatum*²

CYP_{3A4}
CYP_{2C9}



Pompelmo³

CYP_{1A1}
CYP_{2C8}
CYP_{2C19}



Vitamina A⁴

² Yue et al 2000; Hu et al 2005

⁴ Yamazaki&Shimada 1999

³ Brandin 2007

⁵ Li et al 2006

Suvarina et al 2003;
Mohamed Abdul et al 2008

ALTRE INTERAZIONI...



Mango: può interferire con il warfarin aumentando l'INR in media del 38% senza però portare ad emorragia.

Vitamina C: alte dosi possono inibire l'azione del warfarin. L'assunzione di Vit.C nei pz trattati dovrebbe essere ≤ 1 gr/die⁸.



Soia: un pz anziano in terapia cronica ha presentato, in seguito all'ingestione di latte di soia una riduzione di INR, valore tornato alla norma dopo 2 settimane dalla sospensione dell'alimento⁹.

⁷ Izzo et al 2005;

⁸ Hendler&Rorvik 2001

⁹ Cambria, Kiely 2002

ANCORA...

Contengono salicilati	Contengono derivati cumarinici
Cannella	Cannella cassia
Curcuma	Camomilla
Curry	Anice
Menta piperita	Cicoria
Zenzero	Castagna
Timo	Rafano
Aneto	Carota selvatica
Origano	Lattuga selvatica
Frutta secca	Tè verde
Tè nero e verde	
Ananas	

IL PERICOLO DALL'ERBORISTERIA!



Aesculus Hippocastanum (Ippocastano): utilizzato come decongestionante e antiinfiammatorio, aumenta l'INR.

Angelica Sinensis: impiegata come regolatore ormonale, aumenta gli effetti del warfarin e quindi l'INR.



Ginkgo Biloba: contiene una sostanza antagonista del PAF, aumenta il rischio di emorragie.



Ginseng: sembra diminuire la concentrazione plasmatica di Warfarin.



Harpagophytum procumbens (Artiglio del Diavolo): aumenta il rischio di Porpora.



Salvia Milthiorrhiza: aumenta l'assorbimento e riduce l'eliminazione del warfarin.

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO)

DABIGATRAN (PRADAXA)	RIVAROXABAN (XARELTO)	APIXABAN (ELIQUIS)
Dopo somministrazione OS viene assorbito dal tratto GI. Picco 30 min-2 h.	Dopo somministrazione OS viene assorbito dal tratto GI. Picco 2-4 h.	Dopo somministrazione OS viene assorbito dal tratto GI. Picco 3-4 h.
Si lega all'albumina 35%	Si lega all'albumina >90%	Si lega all'albumina 87%
No metabolismo Epatico	Metabolizzato dalla CYP _{3A4}	Metabolizzato dalla CYP _{3A4}
Eliminazione 80% renale	Eliminazione renale e fecale	Eliminazione renale e fecale

La contemporanea assunzione di cibo non altera la biodisponibilità ma ritarda il raggiungimento del picco massimo di circa 2 ore.

La contemporanea assunzione di cibo migliora assorbimento e biodisponibilità aumentando la concentrazione plasmatica del 39%.
Va assunto con il cibo.

Hipericum Perforatum
Alcol e Eucalyptolo



INDICAZIONI DA PARTE DEL MMG

- Chiedere a tutti i pz se fanno uso di prodotti erboristici;
- Fornire ai pz un elenco dei principali nutrienti con indicato il contenuto di Vit K da utilizzare con BUON SENSO!
- Consigliare attività fisica non violenta;
- Costanza nell'assunzione dell'anticoagulante;
- In caso di dubbio....



GRAZIE!